FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N° 1008

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jacques, René, Jean KEULIAN

né le 19 mai 1935 à Montreuil s/Bois (Seine)

Diplômé de Bactériologie, de Sérologie et d'Immunologie Générale

de l'Institut Pasteur de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 27 Juin 1962

ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTI-TUBERCULEUX MAJEURS DES BACILLES TUBERCULEUX DECOUVERTS AU COURS DE DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE EN MILIEU INDUSTRIEL PARISIEN

Président : M. BARIETY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^{e}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jacques, René, Jean KEULIAN

né le 19 mai 1935 à Montreuil s/Bois (Seine)

Diplômé de Bactériologie, de Sérologie et d'Immunologie Générale

de l'Institut Pasteur de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 27 Juin 1962

ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTI-TUBERCULEUX MAJEURS DES BACILLES TUBERCULEUX DECOUVERTS AU COURS DE DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE EN MILIEU INDUSTRIEL PARISIEN

Président : M. BARIETY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^{e}

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lavoisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUGAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DEVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. – CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents

dont l'affection et le dévouement ont permis
l'accomplissement de nos études.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538117_0037

A Monsieur le Professeur M. BARIETY

Professeur de Clinique Médicale de la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A mon Maître

Le Docteur H. BROCARD

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

qui nous a inspiré ce travail et guidé de ses précieux conseils.

Qu'il en soit remercié.

A mes Maîtres

Monsieur le Docteur H. VALENTIN

Biologiste du Centre hospitalier Intercommunal de Créteil

Monsieur le Docteur SOLLE

Assistant du Laboratoire de Biologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

qui nous ont prodigué avec une compréhension et une amabilité constantes, leur enseignement dans le domaine de la biologie, et dirigé avec compétence dans nos études concernant cette discipline.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. LANCRET

Anatomopathologiste du Centre Hospitalier de Créteil

A Monsieur le Docteur BEJOT

Assistant de Biologie du même Centre

Avec notre fidèle amitié.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

A mes Maîtres de l'Institut Pasteur de Paris

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur L. LEGENDRE

Médecin biologiste
Ex-Chef de Laboratoire des Hôpitaux de Paris

qui, grâce à ses conseils éclairés, nous a, le premier, orienté dans nos études biologiques.

A Madame le Docteur LOYGUES

Chef de Laboratoire du Centre A.C.M.S. de la rue de Lancry

A Monsieur le Docteur BEAUREPAIRE, son assistant.

A Madame le Docteur HOUSSET

Chef de Laboratoire du Centre A.C.M.S. de la rue Ampère

A Madame le Docteur COHEN, son assistante

qui ont bien voulu nous aider au cours de notre enquête dans ces centres, et nous faciliter l'accès aux documents qu'ils ont eu l'amabilité de mettre à notre disposition.

I N T R O D U C T I O N

L'étude de la sensibilité des bacilles de Koch aux trois antibiotiques anti-tuberculeux majeurs est devenue à l'heure actuelle un examen de pratique de laboratoire courante, tout au moins pour les laboratoires spécialisés qui ont à leur disposition une technique et un personnel éprouvés.

Autrefois réservée à des cas spéciaux, cette étude est de plus en plus demandée par les phtisiologues.

Elle est en effet d'une importance capitale, en particulier pour diriger au mieux la thérapeutique à prescrire, et pour savoir dans quelle mesure les tuberculoses pulmonaires récentes sont dues à la contagion par des bacilles résistants. Une telle enquête a déjà été réalisée en milieu estudiantin, et l'objet de celle à laquelle nous nous sommes livrés est de l'effectuer cette fois en milieu industriel.

Cette étude porte en effet sur un ensemble de sujets, tous adultes, en pleine période d'activité professionnelle et représentant une importante fraction de la population ouvrière parisienne. C'est dire qu'elle trouve au mieux les conditions idéales d'observation sur l'épidémiologie, l'étiophtisiogenèse, les caractères bactériologiques et l'évolution, parmi l'ensemble des sujets exposés à l'infection tuberculeuse.

D'autant que l'on assiste depuis une vingtaine d'années à une prédominance de la tuberculose pulmonaire, localisation de très loin majeure de la tuberculose, chez des individus d'âge de plus en plus avancé et surtout de sexe masculin.

Ce phénomène posera d'ailleurs un problème pour le dépistage car cet accroissement de "l'âge critique" mettra ces affections hors d'atteinte des examens systématiques qui ne sont pratiqués que dans les collectivités de sujets en pleine activité scolaire, universitaire ou professionnelle.

L'examen radiophotographique surtout, qui, malgré son coût assez élevé, se révèle être le moyen le plus sûr de dépistage systématique des tuberculoses pulmonaires (E. Bernard), doit maintenant s'accompagner d'un examen non moins important pour l'avenir du tuberculeux dépisté : l'étude de la sensibilité des bacilles découverts aux différents anti-tuberculeux connus, surtout aux trois qui restent de loin les plus employés car les plus efficaces et les mieux tolérés : l'Isoniazide, la Streptomycine et le P.A.S.

Nous ne manquerons donc pas de confirmer l'un des principaux mérites de cette étude des sensibilités, à savoir le dépistage des tuberculoses pulmonaires à bacilles d'emblée résistants dont les études précises d'étiophtisiogenèse ont permis de mettre en évidence le danger supplémentaire, pour son entourage, que représente un tuberculeux qui ne suit pas scrupuleusement son traitement ou dont ce dernier est mal conduit, sans compter, bien entendu, les difficultés thérapeutiques et l'aggravation fréquente du pronostic que cet état de fait entraîne pour lui-même.

Enfin nous montrerons par l'étude de quelques cas de bacilles tuberculeux souvent fortement résistants et autrefois très mal connus et classés dans le vaste groupe des bacilles dits "atypiques", que l'on sait maintenant de plus en plus les distinguer par leurs caractères culturaux, biochimiques et pathogéniques expérimentaux, parmi les nombreuses Mycobactéries actuellement connues.

MATERIEL ET METHODES

- LES MALADES

Ce travail a été effectué à l'Association Interprofessionnelle des Centres Médicaux et Sociaux de la Région Parisienne (A.C.M.S.) dans deux centres*, et sur des observations cliniques, radiologiques et bactériologiques recueillies durant une période s'étendant sur 1 an, d'octobre 1960 à octobre 1961.

- LES METHODES DE LABORATOIRE

Les techniques de laboratoire utilisées pour les Antibiogrammes sont ici identiques dans les deux centres.

Pratiquées avant le début ou la reprise de la chimiothérapie, elles s'inspirent des techniques préconisées à l'Institut Pasteur par Messieurs Rist, Canetti et Coletsos.

Il s'agit des méthodes DIRECTE et INDIRECTE toutes deux au sein d'un TEST QUANTITATIF, le seul qui ait une signification valable, et suivant la technique d'incorporation des Antibiotiques avant coagulation, en milieu de Lowenstein-Jensen.

Le principe de l'emploi du test quantitatif est basé sur le fait que toute souche de bacilles de Koch renferme quelques bacilles naturellement résistants à l'un ou l'autre des antibiotiques utilisés.

Par contre une souche dite "Résistante" aura une proportion de bacilles résistants au sein de sa population entière, beaucoup plus élevée que chez une souche sauvage, sensible.

---

* 17 rue de Lancry - Paris X° et 59 rue Ampère - Paris XVII°

D'autre part la technique à employer doit différer suivant qu'il s'agit de malades déjà traités ou de malades non encore traités.

- Dans le cas des malades déjà traités, ou en rechute, ou sur lesquels on ne possède pas de renseignement sur une thérapeutique antérieure possible : on ensemencera la dilution la plus pauvre en bacilles aussi bien dans les tubes avec antibiotiques que dans les tubes témoins.

- Dans le cas des malades non encore traités ou traités depuis moins d'un mois : il suffira d'ensemencer la même dilution sur les seuls tubes témoins.

. Par souci d'économie, on peut ensemencer plusieurs dilutions sur les tubes témoins mais n'ensemencer qu'une seule concentration par antibiotique, celle choisie comme critère de référence pour la notion de souche résistante.

- Si la laboratoire veut préparer ses milieux, la marche générale employée ici est la suivante :

1 - Préparer le milieu de Lowenstein-Jensen

Dans un gros ballon d'abord puis réparti dans autant de petits ballons qu'il y a de concentrations d'antibiotiques.

2 - Préparer les solutions d'antibiotiques à additionner aux divers ballons

en eau stérile, de telle manière que, additionnées à raison de 2 ml pour 100 ml de milieu, elles réalisent dans le Lowenstein-Jensen la concentration d'antibiotique désirée.

3 - Adjoindre les solutions d'antibiotiques préparées, dans les ballons de Lowenstein-Jensen, qui devront être ensuite agités à la main pendant 2 à 3 minutes.

4 - Répartir le contenu, après 1 heure d'attente, dans des tubes marqués ou étiquetés à l'avance

tubes de 17 mm de diamètre, 7 ml par tube.

5 - Enfin coaguler à 85° pendant 50 minutes

Ces tubes, une fois coagulés, sont laissés à la température du laboratoire pendant 24 heures, puis capuchonnés.

La conservation se fera au réfrigérateur.

- Présentations d'antibiotiques

Celles qui ont été utilisées ici sont :

1 - I.N.H.

Hydrazide de l'acide isonicotinique
Ampoule de 25 mg/ml : Roche.

2 - STREPTOMYCINE

Sous forme de Dihydrostreptomycine : Didromycine : R.P. à l'état de sulfate : 1 g. par flacon.

3 - P.A.S.

La concentration utilisée et indiquée étant celle en Acide para-aminosalicylique - 1 g. par ampoule : Spécia. Si on utilise le paraaminosalicylate de Na, on corrigera à raison de 1 g. d'acide P.A.S. dans 1,38 g. de sel de Na du P.A.S.

- Les Gammes réalisées

Elles sont respectivement :

1 - Pour l'I.N.H.

0,1	0,2	0,5	5 γ/cc de milieu

2 - Pour la streptomycine

2	4	10	100 γ/cc de milieu

3 - Pour le P.A.S.

0, 25 0,5 1 10 γ/cc de milieu.

Ceci étant précisé, la conduite à tenir en vue de l'étude de la sensibilité d'une souche de bacilles est variable suivant les malades et les échantillons pathologiques prélevés et examinés à l'examen direct.

A - Avec une EXPECTORATION

Il faut prévoir que 2 ml seront nécessaires pour l'homogénéisation.

1 - Faire d'abord un frottis de l'expectoration

Colorer au Ziehl et examiner, pendant que l'homogénéisation est placée à l'étuve.

2 - Prélever 2 ml de l'expectoration et placer dans un mortier stérile. On aura bien entendu prélevé la partie la plus purulente.

Ajouter 2 ml de soude à(4 %.)

Homogénéiser au pilon pendant deux ou trois minutes.

Ajouter 3 gouttes de teinture de tournesol,

et porter le mortier à l'étuve à 37°.

- Si le frottis ne montre aucun bacille

ou moins d'un bacille pour 100 champs

il faudra avoir recours à la culture et si elle est positive au bout de 3 semaines pratiquer à partir des colonies un TITRAGE INDIRECT.

Donc :

. laisser le mortier à l'étuve pendant 40 minutes
. centrifuger 10 minutes
. reprendre le culot par 1 ou 2 ml d'eau distillée
. neutraliser par SO_4H_2 à 4 %
. et ensemencer 4 tubes de Lowenstein-Jensen : 0,2 ml par tube.

- Si le frottis montre au moins 1 bacille sur 100 champs

on effectuera un TITRAGE DIRECT

- le mortier est laissé alors 50 minutes à l'étuve
- on ne centrifuge pas
- on neutralise par H_2SO_4 à 15 %

- On a ainsi ce qui constitue la dilution 1

- On procédera ensuite aux dilutions adéquates suivant la richesse en bacilles trouvés à l'examen direct . et selon le tableau consigné ci-dessous.

- Les tubes ensemencés, bouchés au coton mais non capuchonnés sont mis à l'étuve, légérement inclinés de façon à ce que le liquide recouvre tout le milieu, sans jamais toucher au coton.

- Après évaporation de la partie liquide (24 à 48 heures), on retire les tubes, on les capuchonne et on les replace à l'étuve jusqu'à lecture des résultats.

B - Avec un LIQUIDE DE TUBAGE :

1 - On centrifuge d'emblée durant 10 minutes

Le frottis sera éxécuté sur le culot.
Puis on ajoute au culot 2 ml NaOH à 4 % et 3 gouttes de teinture de tournesol.
On place à l'étuve durant 50 minutes,
et on neutralisera par l'acide sulfurique à 15 %.

2 - Selon les résultats de l'examen direct :

- si l'on effectuera un TITRAGE INDIRECT :

on ensemence de suite sans centrifuger de nouveau

- si l'on peut effectuer un TITRAGE DIRECT :

le culot traité et neutralisé constituera la dilution 1.

C - Tableau des DILUTIONS à effectuer en cas de TITRAGE DIRECT

selon les résultats du frottis (1 B.K. au moins par 100 champs).

Ce tableau a été dressé en tenant compte que, schématiquement :

1 B.K. par 100 champs	donnent	environ	100 à 300	colonies à	l'unité 1
10 B.K. par 100 champs	"	"	1000 à 3000	"	" "
1 B.K. par champ	"	"	10.000 à 50.000	"	" "
10 B.K. par champ	"	"	100.000 à 500.000	"	" "

Il tient compte de la méthode choisie, soit rigoureuse soit économique.

De même que le nombre de tubes à ensemencer variera selon qu'il s'agit de sujet ayant déjà été sous chimiothérapie, ou de sujet non encore traité.

Indication (clinique)	Méthode choisie	DILUTIONS SELON FROTTIS				T	MILIEUX												Total des tubes
		1-10 BK / 100 ch	10-100BK / 100 ch	1-10 BK / 1 ch	10BK / 1 ch		I.N.H.					STREPTO				P.A.S.			
							0,1	0,2	0,5	5	2	4	10	100	0,25	0,5	1	10	
SUJET NON TRAITE	Economique				1	0													7
		1	1	10^{-1}	10^{-2}	2	1	1		1	1	1				1			
		10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	2	1	1		1	1	1				1			
	Rigoureuse				1	0													16
		1	1	10^{-1}	10^{-2}	2	1	1	1	1	1	1	1			1	1		
		10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	2													
SUJET DEJA TRAITE	Economique				1	0													10
		1	1	10^{-1}	10^{-2}	2		1				1				1			
		10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	2		1				1				1			
	Rigoureuse				1	0													28
		1	1	10^{-1}	10^{-2}	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

D - METHODE DE TITRAGE INDIRECT

Il est réalisé à partir des colonies obtenues par ensemencement du crachat ou du liquide de tubage sur Lowenstein-Jensen. Il importe avant tout d'utiliser, aux fins d'ensemencement sur L.J. à antibiotique incorporé, une semence le plus justement représentative quantitativement d'un nombre donné de B.K. On aura recours pour cela à la turbidité comparative avec une solution bacillaire-étalon à 1 mg/ml (cf § C.)

A - Préparation de la semence

1 - On prélève à l'aide d'une spatule spéciale (Jouan) les colonies en ayant soin d'effectuer un prélévement le plus représentatif de la souche entière.

2 - On introduit ce prélévement dans un petit ballon à bille contenant 1 ml d'eau distillée

3 - On agite 1 minute et on rajoute 5 ml d'eau distillée

4 - On verse dans un tube de 17 mm

5 - On ajuste par néphelémétrie en rajustant avec de l'eau distillée comparativement à la suspension-témoin de 1 mg/ml.

La suspension bacillaire ajustée est enfin diluée au 1/10ème et constituera la dilution 1.

B - Préparation des dilutions et ensemencement

à partir de la dilution 1 on effectue de 1/10 en 1/10 des dilutions jusqu'à 10^{-4}.

Les dilutions à ensemencer ici sont 10^{-2} et 10^{-4} (cf tableau).

TABLEAU des DILUTIONS à effectuer en cas de TITRAGE INDIRECT

Indication (clinique)	Méthode choisie	DILUTIONS	T	MILIEUX												Total des tubes
				I.N.H.					STREPTO				P.A.S.			
			0	0,1	0,2	0,5	5	2	4	10	100	0,25	0,5	1	10	
SUJET NON TRAITE	Economique	1														7
		10^{-2}	2						1				1			
		10^{-4}	2						1				1			
	Rigoureuse	1														16
		10^{-2}	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		10^{-4}	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
SUJET DEJA TRAITE	Economique	1														10
		10^{-2}	2		1				1				1			
		10^{-4}	2		1				1				1			
	Rigoureuse	1														28
		10^{-2}	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		10^{-4}	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

C - Préparation de la suspension bacillaire-étalon

On utilise ici celle de l'Institut Pasteur, constituée par une suspension de B.C.G. à 1 mg/ml dans une ampoule de 17 mm de diamètre.

On peut la dédoubler à partir de B.C.G. intra-dermique frais de l'I.P. et faire un tube de 5 ml à 1 mg/ml et un de 5 ml à 0,5 mg/ml.

Cette échelle de suspension-témoin se conserve 3 mois au réfrigérateur. Il suffit de réchauffer dans le creux de la main avant usage.

D - Nombre approximatif de mutants résistants dans une population bacillaire NORMALE - (d'après Rist - Canetti et Grosset).

en fonction de quantités croissantes d'une part de dihydrosm et d'autre part d'I.N.H., incorporés avant coagulation, lecture au 28° jour pour Sm, 40° jour pour I.N.H.

STREPTO γ/ml	Population 10^6 bacilles	I.N.H. γ/ml	Nombre de colonies après ensemencement de 10^6 B.K.		
			Chiffres moyens	extrêmes	
0	1.000.000	0	1.000.000		
1	50.000	0,05	6.000	40	40.000
2	500	0,1	40	2	200
4	10	0,2	5	0,5	40
10	2	0,5	4,2	0,5	30
20	1	1	3,4	0	12
200	0	5	1,5	0	7
1000	0	25	1,4	0	14

E - CRITERES DE RESISTANCE - LECTURE DES RESULTATS

- Les Critères de résistance qui ont servi de base dans cette étude sont :

Pour l'I.N.H. : souche résistante si le nombre des mutants résistants à 0,2 γ/ml ou plus est égal ou supérieur à 1 %.

Pour la streptomycine : si le nombre des mutants résistants à 4 γ/ml ou plus est égal ou supérieur à 1 %

Pour le P.A.S. : si le nombre des mutants résistants à 0,5 γ/ml ou plus est égal ou supérieur à 1 %.

- La date de lecture a été faite aux alentours du 28° jour ; les lectures devant néanmoins s'effectuer au 21°, 28° et 42° jour, on ne tient pas compte de résultats qui seraient lus après 2 mois.

Lors du comptage des colonies, on néglige celles qui sont situées en haut du tube.

- Enfin en cas de conditions particulières, l'I.P. recommande la conduite suivante :

1 - Si ensemencements trop riches :

Le nombre de colonies que l'on puisse compter sur un tube de 17 mm est de l'ordre de 100.

Si sur un tube à 10^{-4} (dilution maxi des tests indirects, où normalement on ne doit jamais avoir plus de 300 colonies) les colonies sont incomptables, il faut alors se référer à la densité "de visu" de la culture en comparant avec celle obtenue sur la concentration critique par rapport à la dilution 100 fois plus riche sur le tube témoin.

2 - Si ensemencements trop pauvres :

ce qui arrive dans les titrages DIRECTS, par exemple un nombre de colonies inférieur à 100 sur le tube contenant la dilution la plus riche en bacilles.

Si les colonies sont néanmoins comptables sur la concentration critique on pourra répondre en calculant le pourcentage, mais si aucune colonie n'y est visible, il faut refaire un titrage, mais indirect, à partir de la culture du tube initial.

3 - enfin les MILIEUX seront vérifiés indispensablement :

en ensemençant un premier tube avec 10^{-3} mg et un 2ème avec 10^{-5} mg, de la souche H_{37} RV, et les résultats doivent correspondre aux normes (Rist-Canetti).

Les conditions dans lesquelles les Antibiogrammes ont donc été pratiquées étant précisées, nous envisagerons maintenant les résultats de notre enquête sur les tests effectués durant la période choisie, soit 1 an.

R E S U L T A T S

- Avant de schématiser le plan général de cette étude, nous préciserons les conditions exactes de l'enquête que nous avons effectuée :

. Dans les deux centres A.C.M.S., les examens portent sur un milieu social de salariés de l'Industrie, à grosse participation ouvrière.

. Les Antibiogrammes sont réalisés sur un matériel provenant de sujets neufs, ou de sujets ayant eu jadis une tuberculose traitée et en principe guérie, ces deux catégories d'individus étant reconnus lors de dépistage systématique. Quelques cas portent sur des tuberculeux sous surveillance.

- Nous envisagerons donc, et suivant un plan en partie emprunté à la remarquable étude en milieu estudiantin, de Messieurs Thibier, Canetti, Lepeuple, Grosset et Vivien, sur les "Tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants chez des malades non encore traités" (Revue de la Tuberculose et de Pneumologie, Juillet-Aout 1960) :

. des données statistiques générales sur les fréquences des bacilles dépistés et le nombre des antibiogrammes réalisés

. la fréquence des cas de résistance rencontrés

. les caractères bactériologiques des résistances chez les sujets déjà traités

. les cas de résistance d'emblée que nous avons relevé, et un essai de comparaison avec des statistiques antérieures,

. enfin le cas des bacilles dits "Atypiques".

I - DONNEES STATISTIQUES GENERALES

Elles sont consignées dans le tableau ci-après :

Nombre d'examens effectués, expectorations ou tubages	2.263
Nombre d'examens directs POSITIFS	112
Nombre de cultures POSITIVES (atypiques inclus)	316
Nombre d'examens directs positifs avec possibilité de titrage DIRECT des sensibilités	45
Nombre d'examens directs positifs ayant été suivis de culture négative ou souillée	30
Nombre d'antibiogrammes effectués (atypiques inclus) et déduction faite des tests non utilisables du fait de surinfection ou incidents techniques	306
Nombre d'antibiogrammes concernant des bacilles "atypiques"	8
Nombre d'antibiogrammes concernant des B.K. typiques	298

- Nous constatons donc que sur 2.263 examens demandés en vue de dépister au laboratoire une tuberculose pulmonaire, environ 15 % se sont révélés positifs grâce aux cultures alors que le simple examen des frottis n'en a révélé que 5 %.

- Sur les 316 tuberculoses confirmées au laboratoire par culture, environ, 25 % seulement étaient déjà dépistées à l'examen direct.

II - FREQUENCE DES CAS DE RESISTANCE RENCONTRES

Place numérique des cas de résistance à au moins 1 des 3 antibiotiques majeurs parmi l'ensemble des antibiogrammes effectués :

Nombre de cultures POSITIVES	316	
Cas où la souche a été testée	306	
Nombre de bacilles dits atypiques	8	
Nombre des antibiogrammes de référence (atypiques soustraits)	298	100 %
Nombre de cas à bacilles SENSIBLES	264	89 %
Nombre de cas à bacilles RESISTANTS à au moins 1 antibiotique	34	11 %

- Détail des Résistances :

Total des sensibilités testées	298	
Résistance à INH seul	2	< 1 %
Sm seul	17	6 %
PAS seul	2	< 1 %
INH + Sm	8	3 %
INH + PAS	0	0
Sm + PAS	2	< 1 %
INH + Sm + PAS	3	1 %
Résistance à INH seul ou associé	13	4 %
à Sm seule ou associée	30	10 %
à PAS seul ou associé	7	2 %
Résistance à 1 seul antibiotique	21	7 %
à 2 antibiotiques	10	3 %
à 3 antibiotiques	3	1 %
Total des malades à souches résistantes :	34	11 %

- Ainsi :

. 1 malade sur 9 : est résistant à au moins 1 antibiotique
. 1 malade sur 33 : est résistant à au moins 2 antibiotiques
. 1 malade sur 100 : est résistant aux 3 antibiotiques

- 4 % sont INH - résistants
- 10 % sont streptomycino - résistants
- 2 % sont PAS - résistants.

- Le chiffre de 11 % de résistants, rencontré ici, se situe au-dessous des chiffres semble-t-il habituellement avancés. Mais il est difficile de comparer les nombreuses statistiques qui ont été effectuées sur ce

problème, car les auteurs n'ont pas tous les mêmes critères de résistance, certains ne les indiquent pas, les méthodes employées pour l'antibiogramme diffèrent notablement (milieux liquides, milieux solides, richesse de l'inoculum, date de lectures, etc...)

Cependant, dans l'ensemble la proportion semble osciller entre 20 et 25 % (Rist)

Nous rappellerons d'ailleurs que le "matériel" examiné n'est d'ailleurs pas le même ici où il s'agit d'examens systématiques.

- Quant à la gravité de ces tuberculoses pulmoanires à bacilles résistants, il semble inutile de la confirmer une fois de plus. En témoignent ici au moins 12 cas de tuberculoses excavées graves et à rechutes multiples dont 4 ayant nécessité le recours à l'exérèse.

III - DONNEES QUANTITATIVES DE LA COMPOSITION DES SOUCHES RESISTANTES RENCONTREES CHEZ LES SUJETS DEJA TRAITES :

NOTA

Nous indiquons ici seulement le pourcentage de bacilles résistants à chacun des taux d'antibiotiques sans mentionner le détail des lectures, en particulier le nombre des colonies dont l'évaluation quantitative a tenu compte.

Cas		I . N . H .				DIHYDROSM				P . A . S .		
N°	0,1	0,2	0,5	5	2	4	10	100	0,25	0,50	1	10
1	30 %	20 %	1 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	60 %	10 %	4 %	> 1 %	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	90 %	35 %	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	50 %	35 %	25 %	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	100 %	80 %	20 %	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	?	?	25 %	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	100 %	100 %	75 %	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	100 %	100 %	100 %	> 1 %	0	0	0	0
9	0	0	0	0	100 %	100 %	100 %	> 1 %	0	0	0	0
10	0	0	0	0	100 %	60 %	> 1 %	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	10 %	4 %	2 %	0
12	2 %	1 %	0	0	50 %	20 %	0	0	0	0	0	0
13	100 %	50 %	50 %	20 %	75 %	50 %	5 %	0	0	0	0	0
14	50 %	40 %	> 1 %	0	50 %	3 %	0	0	0	0	0	0
15	100 %	90 %	90 %	0	60 %	> 1 %	0	0	0	0	0	0
16	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	50 %	0	0	0	0	0
17	50 %	40 %	0	0	100 %	100 %	100 %	70 %	0	0	0	0
18	0	0	0	0	50 %	25 %	5 %	0	30 %	30 %	2 %	0
19	0	0	0	0	50 %	30 %	> 1 %		20 %	8 %		0
20			> 1 %	0		> 1 %	0	0			> 1 %	0
21	100 %	100 %	70 %	0	100 %	100 %	100 %	80 %	80 %	60 %	60 %	20%

IV - LES CAS DE RESISTANCE D'EMBLEE

Ils ont été isolés après avoir, bien entendu, catégoriquement écarté les cas à bacilles dits "atypiques" (8 cas)

1 - Données statistiques et détail des résistances d'emblée :

Total des sensibilités testées	298	
Nombre de cas concernant les sujets NON ENCORE TRAITES	213	100 %
Total des résistances d'emblée à au moins 1 antibiotique	13	6,1 %
Résistance à I.N.H. seul	0	
Streptomycine seule	9	4,2 %
P.A.S. seul	1	
I.N.H. + Streptomycine	2	
I.N.H. + P.A.S.	0	
Streptomycine + P.A.S.	0	
I.N.H. + Sm + P.A.S.	1	
Résistance à I.N.H. seul ou associé	3	
à Streptomycine seule ou associée	12	5,6 %
à P.A.S. seul ou associé	2	
Résistance à 1 seul antibiotique	10	4,7 %
à 2 antibiotiques	2	
à 3 antibiotiques	1	

Ainsi, parmi les sujets non encore traités :

environ

1 malade sur 20 est trouvé résistant d'emblée à au moins 1 antibiotique

1 malade sur 100 " " " " à au moins 2 antibiotiques

23 % sont INH - résistants (seul ou associé)

92 % sont streptomycino - résistants (seul ou associé)

- Ces chiffres sont évidemment extrapolés, mais ils sont concordants dans les deux enquêtes que nous avons effectuées dans les deux centres A.C.M.S.

Le pourcentage que nous avons enregistré ici, soit 6,1 %, se situe dans la "gamme" des pourcentages publiés jusqu'alors. Là encore il est difficile de faire concorder tous les résultats donnés vu les grandes variations de techniques d'étude, et des critères de résistance retenus.

Cependant, sans entrer dans le détail de chaque statistique, les pourcentages semblent osciller entre 3 et 15 % environ :

3 à 5 % pour Beck - Cummings et Livings
Noufflars et Brissaud
Daddi - Storey

5 à 10 % pour Etienne Bernard - Chaves - Meissner
Ogilvie - Stephanopoulos

10 à 15 % pour Chambaud
Rist : 14 % en milieu estudiantin.

Au dessus de 15 % pour : Meyer et Durand, Viaillier, etc...

2 - <u>Caractères bactériologiques des résistances d'emblée trouvées</u> :

Nous les schématisons dans un tableau analogue à celui où figurent les pourcentages de résistants des sujets déjà traités.

Cas		I . N . H .			DIHYDROSm				P . A . S .			
N°	0,1 Y	0,2 Y	0,5 Y	5 Y	2 Y	4 Y	10 Y	100 Y	0,25 Y	0,50 Y	1 Y	10Y/ml
1	0	0	0	0	70 %	60 %	30 %	30 %	0	0	0	0
2	0	0	0	0	25 %	25 %	2 %	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	70 %	70 %	70 %	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	75 %	40 %	10 %	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	50 %	25 %	1 %	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	25 %	25 %	1 %	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	50 %	15 %	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	100 %	50 %	7 %	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	10 %	> 1 %	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	4 %	1,5 %	0	0
11	30 %	10 %	0	0	75 %	70 %	0	0	0	0	0	0
12	100 %	100 %	80 %	0	> 1 %	> 1 %			0	0	0	0
13	100 %	100 %	75 %	0	75 %	30 %	5 %		5 %	3 %	1 %	

On note la très grande fréquence parmi les résistances d'emblée retrouvées ici, des streptomycino-résistances : 12 cas sur 13 ; on peut dire que quasi toutes les souches isolées chez ces sujets non encore traités présentent une résistance à la streptomycine.

Aucun cas de résistance d'emblée à l'I.N.H. seul n'a été retrouvé.

3 - Constatations radiologiques, cliniques et étiologiques sur ces résistances d'emblée

- En ce qui concerne les lésions observées, de même que l'avaient constaté Canetti et Thibier sur les carectères cliniques et radiologiques des tuberculoses résistantes d'emblée en milieu estudiantin, nous n'avons pu distinguer ces tuberculoses observées ici dans ces 13 cas, de celles rencontrées chez des sujets à bacilles sensibles. Les lésions initiales ne se distinguent en rien de celles dépistées ordinairement.

Cependant nous n'avons pas non plus trouvé que ces tuberculoses étaient des tuberculoses atténuées, 2 cas sur 3 étaient même des tuberculoses cavitaires.

- Quant à la phtisiogenèse, à l'importance des réinfections exogènes et à l'évolution sous chimiothérapie, nous n'avons pu, seul, pratiquer les enquêtes longues et minutieuses qui auraient permis de donner des conclusions valables.

Nous avons cependant pu remarquer que sur ces 13 cas de résistances d'emblée, 5 se sont déclarés chez des sujets en contact familial avec des tuberculeux pulmonaires actuellement traités ou ayant été mis anciennement sous chimiothérapie.

Nous n'avons pas non plus pu rattacher de façon certaine à la primo-infection un seul cas de tuberculose résistante d'emblée, ceci en partie surement du fait de l'âge des cas observés qui se situe le plus souvent loin de la période moyenne de virage des réactions tuberculiniques.

V - LES CAS DES BACILLES DITS ATYPIQUES

Le problème des Mycobactéries dites atypiques a, dès la découverte des premières observations, posé un problème important pour les caractériser et les classer.

Cet état de fait n'a fait qu'empirer au fur et à mesure que l'on en découvrait de nouvelles. Le terme même de bacilles "atypiques" est sujet à discussion, et longtemps on a classé dans cette catégorie, des bacilles acido-alcoolo-résistants qui n'avaient pas les caractéristiques strictes du mycobacterium tuberculosis ou bovis.

Ces bactéries, de morphologie analogue à M. hominis, donnant souvent des colonies lisses et pigmentées, présentent fréquemment une résistance d'emblée aux antibiotiques anti-tuberculeux. Elles sont normalement peu pathogènes pour le cobaye, parfois pathogènes pour l'homme, mais il faut être alors très certain de l'origine du germe isolé. Elles présentent d'autre part des propriétés biochimiques qui sont de mieux en mieux connues et qui permettent maintenant de les classer beaucoup plus sûrement.

- Lors du Symposium de la XVème Conférence Internationale de la Tuberculose, les spécialistes présents s'étaient mis d'accord pour :

1 - Une définition des bacilles atypiques : définis comme étant "tous les organismes bactériens acido-résistants de classification indéterminée, qui ne peuvent être identifiés comme souches humaines ou bovines du bacille de Koch".

2 - Une classification provisoire en 4 grands groupes : (Runyon)

I - colonies "photochromogènes", ne se pigmentant qu'après photo-induction,
à croissance lente, à 37° ou à la température ambiante.
Groupe le plus homogène.

II - colonies toujours pigmentées, exposées ou non, "scotochromogènes" de couleur jaune ou orange, fonçant vers le rouge-orangé lorsqu'elles sont continuellement exposées à la lumière.
à conditions de croissance analogues à celles du groupe I.

III - colonies non pigmentées ou rarement et faiblement pigmentées et ce, indépendemmant de courtes expositions à la lumière
de caractères voisins des bacilles aviaires.

IV - colonies à croissance rapide à 37° et de 3 à 4 jours à la température ambiante
la plupart sans pigmentation

3 - Un essai d'établissement de procédés de routine pour l'identification de ces bactéries :

- examen des colonies sur la culture initiale : morphologie
  croissance
  coloration
- essai de photo-induction pendant 1 heure
- Test à la Niacine
- Etude des sensibilités à l'I.N.H., la Sm, le P.A.S. et l'amithiazone : 10 mcg/ml.
- Recherche de la catalase
- Repiquage sur Lowenstein et observation de la coloration après croissance prolongée à la lumière. Comparaison avec une culture restée à l'obscurité.
- Croissance à 22°.
- Coloration avec colorants acido-résistants, ou à la Ziehl-Heidenhaim. Test de Schiff, etc...

- Actuellement, vu les progrès réalisés dans la connaissance biochimique et ensymatique de ces germes, cette classification en 4 grands groupes n'offre plus guère d'intérêt.

Le Professeur Gernez-Rieux notait récemment à l'Institut Pasteur que ces bacilles naguère reconnus en 4 groupes peuvent maintenant être "intégrés dans des groupes de Mycobactéries bien définis, ou réunis en espèces nouvelles".

- Classification actuellement proposée à l'I.P. (Gernez-Rieux)

Mis à part les Mycobactéries non cultivables sur milieux artifi-

ciels (Hansen-Stefansky) et celles cultivables seulement sur milieux artificiels additionnés de bacilles acido-résistants tués par la chaleur ou d'extraits de ces bacilles (Mycob. para-tuberculosis ou bacille de Johne), les Mycobactéries CULTIVABLES SUR MILIEUX ARTIFICIELS sont subdivisées en :

A - Mycobactéries HABITUELLEMENT PATHOGENES pour l'Homme et les animaux à sang chaud, et poussant LENTEMENT et sur milieux SPECIAUX :

1 - Mycobacterium tuberculosis
2 - Myc. bovis
3 - Myc. avium
4 - Myc. microti (Wells)

B - Mycobactéries éventuellement pathogènes pour l'homme, poussant assez lentement (10 à 20 j.) à 37° sur milieux SPECIAUX, PIGMENTEES en jaune orangé par PHOTO-INDUCTION :

- Myc. Kansasii (ou Yellow-Bacillus)

C - Mycobactéries habituellement saprophytes, éventuellement pathogènes pour l'Homme, poussant assez lentement (10 à 20 j.), à 37° et sur milieux SPECIAUX, PIGMENTEES jaune-orangé à l'OBSCURITE :

- Myc. scotochromogènes (Runyon)

D - Mycobactéries SAPROPHYRES, parfois pathogènes pour les animaux à sang froid, exceptionnellement pathogènes pour les mammifères et l'Homme :

- poussant lentement à 28° sur milieux spéciaux : M. ulcerans
- " rapidement " " " " : M. marinum (balnei).
- " " " " " ordinaires:

Myc. fortuitum - smegmatis - phlei - pellegrino.

E - enfin reste un groupe encore assez mal connu : les PARA-TUBERCULEUX

Ainsi, il en résulte que : (Gernez-Rieux)

- Les bacilles du groupe I de Runyon, photochromogènes, constituent une nouvelle espèce : M. KANSASII
- Ceux du groupe II, Scotochromogènes, constituent un groupe non homogène, avec au moins 2 espèces : Mycob. aquae 1 et 2.
- ceux du groupe III, non photochromogènes, s'intègrent pour la plupart dans l'espèce Myc. Avium, le groupe Battey étant assimilé à un bacille aviaire de virulence atténué.
- ceux du groupe IV, à croissance rapide, appartiennent soit à des espèces bien définies (smegmatis, phlei, fortuitum, pellegrino), soit au groupe encore obscur des bacilles "Para-tuberculeux" (Hauduroy-Marmorek).

- Cette classification a été rendue possible grâce aux méthodes d'identification de plus en plus précises et poussées, et qui, actuellement, sont déjà nombreuses.

Nous rappellerons ci-dessous les principales :

En dehors de la recherche des "cordes", de la réaction au Rouge Neutre (Dubos- Middlebrook) (ou des épreuves au Bleu de Nil (Desbordes) ou à l'indophénol (Wilson), et de la recherche de la résistance aux différents anti-tuberculeux, nous citerons :

1 - La recherche de la catalase
2 - " " " " péroxydase : par la benzidine ou par le catéchol
3 - " " " " réduction des Nitrates (Boisvert-Virtanen)
4 - " " " " production d'acide nicotinique : ce qui constitue le test de Konno ou Niacin-Test
5 - La recherche de la résistance à l'hydrazide de l'acide thiophène carboxylique (T.C.H.) (Bönicke)
6 - La recherche des lipases, en particulier hydrolyse des Tweens (important pour M. Kansasii) (Tacquet-Andrejew).
7 - La recherche des ferments amidasiques sur urée - benzamide - Fuschsinamide - Pyrazinamide, etc...

Enfin des expériences sont actuellement en cours dans le domaine d'une éventuelle lysotypie, car il a été découvert récemment des bactériophages spécifiques d'espèce pour les Mycobactéries, dont Myc. tuberculosis et Myc. bovis (Redmond et Carter 1960), et dans le domaine sérologique (immuno-électrophorèse, en particulier, selon les méthodes de Grabbar et Williams).

Au terme de cet exposé, nous pouvons donc constater que le terme de bacilles "atypiques" est une expression qui ne devrait être employée que devant un bacille qui ne s'écarte que par quelques caractères de l'espèce-type.

- A ce propos, nous n'avons relevé qu'un seul cas seulement sur les 316 cultures examinées, qui mériteraient la véritable appellation de Mycobacterium tuberculosis atypique.

Il s'agissait d'une jeune femme, dont la radio systématique dépista une tuberculose pulmonaire nodulaire bilatérale, en 1961. Aucun antécédent autre qu'une primo-infection tuber uleuse sévère en 1956 avec érythème noueux. Or, un tubage pratiqué à la suite de ce dépistage, s'il ne montra rien à l'examen direct, permit d'obtenir une culture positive, avec quelques colonies, mais dont l'aspect humide et brillant attira particulièrement l'attention. Un antibiogramme pratiqué à partir de ces colonies, montra une résistance d'emblée à l'I.N.H. jusqu'à 0,5 γ et à la streptomycine jusqu'à 4 γ.

Cet atypisme de l'aspect des colonies sur Lowenstein-Jensen et cette résistance forte d'emblée à l'I.N.H. et à la streptomycine firent suspecter une bactérie autre qu'un véritable bacille tuberculeux humain.

Or, après vérification à l'Institut Pasteur (Mr Boisvert) on note les constatations suivantes :

Tube 1 : culture lisse, se rapprochant au fur et à mesure des repiquages, du type humain normal, et restant consistante, friable.

catalase ++++ ; négative à 70°
Peroxydase ±
Nitrates réduits.

Tube 2 : aspect moins lisse, à bacilles acido-alcoolo-résistants de 1,5 mu
Avec un inoculum de 10^{-4} mg, les colonies eugoniques friables apparaissent au 13ème jour à 37°. Au 35ème jour : pas de culture à 45° ni à 30° ni à 20°.

En Dubos au Tween 80 : culture homogène
En Youmans : culture granuleuse - "cordes" typiques.
Catalase ++++, négative à 70°
Peroxydase ±
Nitrates réduits.

Deux cobayes inoculés et sacrifiés après 34 jours et constatation d'une réaction tuberculinique positive, présentaient à l'autopsie, des lésions tuberculeuses.

Il s'agissait donc bien ici d'un authentique bacille de Koch, parfaitement pathogène, virulent, mais dont les caractères culturaux étaient atypiques. Nous avons donc en conséquence intégré ce cas qui, d'après Mr Boisvert lui-même est rarissime, dans la statistique établie sur les résistances d'emblée.

Ayant fait une place à part à ce cas de bacille tuberculeux humain atypique au sens strict du terme, nous envisagerons maintenant les cas de bacilles résistants, autres que des bacilles de Koch et que l'on continue encore souvent malgré tout à appeller bacilles "atypiques".

Nous avons donc dépisté sur 326 cultures positives, 8 cas soit 2,6 %.

Caractères bactériologiques de ces cas :

Tous se sont révélés être résistants fortement aux trois antibiotiques majeurs à la fois suivant les pourcentages précisés dans le tableau ci-dessous :

Cas		I . N . H .			DIHYDROSm.				P . A . S .			
N°	0,1	0,2	0,5	5	2	4	10	100	0,25	0,50	1	10 γ/ml
1 Scotochromogène	30 %	40 %	40 %	0	20 %	2 %	0	0	40 %	40 %	40 %	0
2 Scotochromogène	100 %	100 %	100 %	> 1 %	100 %	100 %	50 %	0	75 %	75 %	50 %	1 %
3 Photochromogène	50 %	50 %	50 %	40 %	15 %	15 %	1,5 %	0	25 %	25 %	25 %	2 %
4 Scotochromogène	50 %	30 %	30 %	1 %	25 %	25 %	25 %	25 %	50 %	25 %	20 %	0
5 M. Fortuitum	50 %	20 %	> 1 %	0	30 %	30 %	0	0	10 %	> 1 %	0	0
6 Aviaire (Battey).	25 %	25 %	25 %	0	40 %	40 %	40 %	0	100 %	100 %	100 %	100 %
7 M. Kansasii	100 %	70 %	0	0	100 %	70 %	50 %	0	100 %	100 %	75 %	0
8 Scotochromogène	100 %	100 %	100 %	> 1 %	100 %	60 %	> 1 %	0	100 %	40 %	> 1 %	0

Parmi ces 8 cas, 3 ont été vérifiés par l'Institut Pasteur (Mr Boisvert) comme faisant partie d'une espèce bien définie. Il s'agit de :

1 - Mycobacterium fortuitum

- culture rapide, 4-5 jours, engonique, lisse, non pigmentée
- poussant aussi bien à 37°, à 30° et à 20°, pas à 45°
- catalase +++ à froid et à 70°
- Peroxydase négative.
- Nitrates réduits
- Résistance totale à la Viomycine, Kanamycine, P.Z.A. et T.C.H.
- Souris inoculées, mortes avec septicémie (1 mg)

Ce bacille, rare, est essentiellement animal (bétail, batraciens) mais il peut donner des abcès froids chez l'homme. Celui-ci, isolé dans une tuberculose pulmonaire classique, ne voit peut-être pas pour autant sa responsabilité écartée, le Professeur Turiaf ayant semble-t-il observé une miliaire à Mycobacterium Fortuitum. Mais là comme pour tous les autres cas concernant ce genre de bacille, l'isolement à partir d'un seul prélèvement est insuffisant pour affirmer qu'il est bien le responsable de l'affection.

2 - Mycobacterium Kansasii

- culture de préférence à 37°, plus tardive à 30°, absente à 45°
- photo-induction : +
- en Dubos : culture granuleuse en amas lâches
- en Youmans : cordes serrées analogues au B.K.
- catalase : ++++ à froid et à 70°
- Peroxydase : négative
- Nicotanamide : négative
- Nitrates réduits
- Résistance totale à Kanamycine et au P.Z.A.

Ce bacille est lui par contre relativement fréquent. Il peut occasionner des lésions pulmonaires : cavernes, bronchites, des lésions viscérales et ganglionnaires, chez l'Homme.

3 - Mycobacterium avium, de virulence atténuée

- sur Jensen : culture à 37°, 30°, 20° et 45°
- catalase ++++ à froid ; ± à 70°
- Peroxydase négative
- Nicotinamide négative
- Nitrates non réduits
- les résultats des inoculations au cobaye et au lapin n'étaient pas encore parvenus.

Ce bacille semble donc entrer dans le groupe Battey des Mycobactéries du groupe III de Runyon.

Il est prouvé pouvoir être isolé de lésions pulmonaires humaines.

- Les autres cas n'ont pas été poussé dans leur identification exacte, mais appartiennent :

4 cas au groupe scotochromogène (II de Runyon) (aquae)
1 cas au groupe photochromogène (I " ") (Kansasii)

- La fréquence de ces bactéries enregistrées dans cette étude, et de l'ordre de 2,6 % de toutes les souches isolées, se situe légérement supérieure à celle que mentionne Gernez-Rieux et Jacquet qui donnent 0,95 % sur 3.465 mycobactéries isolées en 1959 dans le Nord de la France.

- Du point de vue pathogénicité humaine ici :

On ne peut rien affirmer, car il faudrait avoir isolé ces mêmes germes à des examens successifs ou disposer de pièces d'exérèse où l'on ait retrouvé ces bacilles. Tous ont néanmoins été isolés à partir de produits pathologiques de sujets porteurs de lésions tuberculeuses certaines, dont 4 chez des tuberculeux faisant des rechutes mais chez lesquels on ne peut retrouver de renseignements quant à la Mycobactérie isolée au début et au cours de leur tuberculose.

C O N C L U S I O N

Au terme de cette étude, il se confirme donc que l'antibiogramme, pratiqué de façon SYSTEMATIQUE sur les bacilles tuberculeux isolés chez des sujets dont l'examen radiologique a dépisté des lésions pulmonaires, apporte un élément indispensable au clinicien dans l'établissement de la thérapeutique la mieux adaptée à chaque malade.

Sur une popularion industrielle de la Région Parisienne, nous avons pu étudier 306 tests de sensibilité qui ont permis de déceler :

- 34 cas de Résistances à au moins 1 antibiotique soit 11 %
- 13 cas de Résistances d'emblée parmi 213 souches testées de sujets jamais traités, soit 6,1 %
- 8 cas de Résistances dues à des Bacilles autres que Mycobacterium tuberculosis.
- 1 seul cas de vrai bacille de Koch atypique au sens strict du terme.

Du point de vue bactériologique pur, il faut souligner la très grande fréquence des résistances observées, à la streptomycine, en particulier parmi les résistants d'emblée : 12 cas sur 13.

Quant au devenir clinique et bactériologique de tous les cas de résistances observés, la période récente, sur laquelle a porté cette enquête ne nous a pas permis de l'étudier.

Enfin il faut insister du point de vue pratique de laboratoire sur l'importance de l'emploi de la méthode quantitative, la seule qui puisse avoir de la valeur, les résultats des titrages directs ou indirects devant mentionner le pourcentage des germés qui, parmi la population bacillaire étudiée, sont résistants.

Vu, le Président de Thèse

Professeur M. BARIETY

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

Nous n'avons évidemment pas la prétention de dresser une liste exhaustive de toutes les publications qui ont pu paraître sur ce vaste sujet des Résistances aux anti-tuberculeux ; nous ne ferons que citer les ouvrages auxquels nous nous sommes référés.

E. BERNARD - Aspects divers du problème de la Tuberculose - Leur évolution au cours des dernières années. Semaine Hop. Paris - 12-6-60, p. 1702 à 1706

G. CANETTI et F. GRUMBACH - Annales I.P. 1953, 85, p. 380

G. CANETTI - Quelques imprécisions dans les méthodes couramment employées pour la détermination de l'isoniazido-résistance du B.K. Leur ampleur et leurs inconvénients. Bulletin U.I.T. 1955, 25, p. 157.

G. CANETTI et J. GROSSET - Teneur des souches sauvages de Mycobacterium en mutants résistants à l'isoniazide et en mutants résistants à la Streptomycine. Annales I.P. 1960, 99.

G. CANETTI, A. SAENZ, R. THIBIER et J. CHEVASSU-PERIGNY - Tuberculoses de réinfection à bacilles streptomycino-résistants constatées au laboratoire - Rev. de la Tuberc. 1951, 15, p. 128

A.D. CHAVES, A.B. ROBINS, H. ABELES, L.R. PEIZER, G. DANGLER et D.WIDELOCK Am. Rev.Tub. 70.143, 1955 et 74.293, 1956

MM. CUMMINGS et D.G. LIVINGS - The prevalence of streptomycino-resistant tubercle bacilli among 5526 patients admitted consecutively to hospital. Am. Rev. Tub. 1954, 70, p. 637

DADDI-LUCCHESI et SIMEONI - Frequenza attuale della streptomycino-resistenza spontanea nei casi di tuberculosi non trattata con streptomycina. Ann.Ist.C.Forlanini 1952, 11, p. 151

Ch. GERNEZ-RIEUX, M. GERVOIS et H. BEERENS - Revue de la Tub. 1954, 18, p.1

Ch. GERNEZ-RIEUX - Les diverses espèces du Genre Mycobacterium - Cours de Microbiologie 1961-1962, I.P. de Paris

J. GROSSET, G. CANETTI, R. THIBIER, J.N. VIVIEN, J. LEPEUPLE et A. SAENZ Revue de la Tub. 1958, t.22, p. 202

S. KATZ, P.B. STOREY et G.F. MAC CORMICK - Pneumonie tuberculeuse due à des bacilles de Koch streptomycino et I.N.H.-résistants. Am. Rev. Tub. 1954, 70, p. 881

E. KLEMM, G. MEISSNER - Ein Fall von primartuberkulose hervorgerufen durch INH-resistente virulag neschädigte tuberkelbakterie Beitr.Zur.Klin. der Tub. 1955, 115 p. 383

G. MEISSMER - Les significations cliniques des mesures de résistance bactérienne, Symposium Paris 1957, Bull. U.I.T, 1957, 27, p.260

J. MEISSNER - Pathologie et Biologie 1958, vol.6 n°9-10, p. 699

L. MEYER et M. DURAND - Fréquence croissante des souches résistantes à l'I.N.H. chez les malades arrivant en sanatorium - Rev. Tub. 1954, 18, p. 740

MIDDLEBROOK et COHN - Science 1953, 118, 297

J. MURDOCK et Mc C. GRANT - Pulmonary tuberculosis due to bacilli resistant to streptomycin and I.N.H. - Lancet 1955, 2, p.587

H. NOUFFLARD, M.J. GERBEAUX et J. HEBERT-JOUAS - Observations relatives aux contaminations humaines par des souches de bacilles tuberculeux résistants à l'I.N.H.
Bull. Soc. Med. Hop. de Paris 1956, 72, p. 696

N. RIST - Revue du Praticien 1957, n°3, p. 304

N. RIST-LIEBERMANN, F. GRUMBACH et J.C. LEVADITI - Revue de la Tub. 1955 19, n°6, p. 659

C. STEPHANOPOULOS, J. PAPANAGIOTOU et H. RIGOPOULO - Revue de la Tub. 1957, 21, p. 1423

TACQUET et VOISIN - Que signifie la résistance des bacilles tuberculeux à l'isoniazide ? Sem. Méd. 1960, 13-14, 345

TACQUET, VOISIN, FOURNIER et SERGENT - Revue de la Tub. 1958, t.22, 5-6, p. 506

R. THIBIER, G. CANETTI, A. LEPEUPLE, J. GROSSET et J.N. VIVIEN - Tuberculoses à bacilles résistants chez des malades non encore traités. Rev. Tub. et Pneum., Tome 24-7-8 Juillet-Aout 1960, p. 830 et la suite.

Union Internationale contre la Tuberculose - Symposium sur la signification clinique des mesures de résistance bactérienne - Bull. U.I.T. 1957, 27, p.214

Symposium de la XVème Conférence Internationale de la Tuberculose - Rev. de la Tub. et de Pneum., février-mars 60, p.346

VIAILLIER J. - Les tuberculoses à bacilles résistants aux antibiotiques Incidences médico-chirurgicales. Le Poum. et le Coeur 1958 14, p. 255.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9?